AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT WÜRZBURG

Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

Klinische Erfahrungen mit der Chloranilsäurereaktion

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Heinrich Winz

aus

Würzburg

Würzburg

1956

Referent: Professor Dr. med. H. Franke

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der mündl. Prüfung:
19. Dezember 1956.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Klinische Erfahrungen mit der Chloranilsäurereaktion (RAC).

Zur Beurteilung von Leberfunktionsstörungen haben seit längerer Zeit die Serumlabilitätsproben in der laboratoriumsmedizinischen Diagnostik einen festen Platz eingenommen und sich bei kritischer Abwägung zur Verlaufskontrolle von Lebererkrankungen gut bewährt. Reaktionen, wie die abgestufte Takatareaktion nach Mancke-Sommer, der Thymoltest, das Weltmann'sche-Koagulationsband, die Cadmium- oder Zinksulfattrübungsreaktion gehören zu den Routineuntersuchungen jedes medizinischen Laboratoriums. Es ist Aufgabe der Medizin, sei es durch kritische Beurteilung von Erfahrungen mit den einzelnen Labilitätsproben bei den verschiedenen Formen von Hepatopathien, sei es durch genaue Erforschung der Veränderungen in der Zusammensetzung der Bluteiweißkörper bei den Lebererkrankungen und der Proteinverhältnisse beim Ansprechen der einzelnen Serumlabilitätsproben, für Klinik und Praxis eine möglichst optimale Konstellation von Labilitätsproben zu schaffen, um eine möglichst hohe Treffsicherheit bei den verschiedenen Hepatopathien zu erlangen.

Auf der einen Seite sollen die Labilitätsproben möglichst empfindlich sein, um schon die geringsten Leberschädigungen frühzeitig anzuzeigen, auf der anderen Seite sollen sie aber auch möglichst zwischen den einzelnen Formen der Hepatopathien differenzieren lassen. Dies ist mit ein und derselben Reaktion schlecht zu vereinbaren. Es haben daher für die Praxis auch solche Labilitätsproben Interesse, die erst bei stärkeren Veränderungen der Bluteiweißkörper ansprechen, dann aber für die betreffenden Fälle einen deutlicheren differentialdiagnostischen Schluß zulassen.

Als eine solche neuartige Serumlabilitätsprobe wurde 1955 von W i e m e, d e P o t t e r und D e m e u l e n a e r e in Gent die Chloranilsäurereaktion (RAC) beschrieben. Diese sehr einfache Reaktion ist nur in einer sehr beschränkten Zahl von Krankheitsfällen pathologisch. Darin soll der große Vorteil liegen: sie ist z. B. bisher die einzige Labilitätsprobe, die zwischen Hepatitis und Lebercirrhose unterscheiden läßt. Die Hauptgebiete einer pathologischen RAC sollen nach Angabe der Autoren sein: Lebercirrhose und multiples Myelom.

Durchführung der RAC

Zu 2 ml Chloranilsäurereagens gibt man 0,1 ml Serum, mischt gut durch und läßt ½ Std. stehen. Dann wird 5 Min. bei 2000 Umdrehungen/Min. zentrifugiert. Man bewertet die Höhe des Niederschlages und die Trübung der überstehenden Flüssigkeit. Man kann das Resultat auch nach 24-stündigem Stehenlassen ohne Zentrifugieren ablesen.

Chloranilsäurereagens:

wässrige Chloranilsäurelösung (1 ‰)	=	70,0 Vol.-Teile
NaCl-Lösung (0,85 %)	=	5,0 Vol.-Teile
Eisessig	=	0,2 Vol.-Teile
Aqua. dest	=	ad 100,0 Vol.-Teile

Bewertung:

Niederschlag	Flüssigkeit	Bewertungsstufe
sehr stark	klar	4 + = normal
stark	leicht trüb	3 +
mäßig	trüb	2 +
gering	sehr trüb	1 +
ohne	undurchsichtig	0 + = stark pathologisch

Eigene Versuche

Um ein Urteil zu erlangen, ob sich diese neue Serumlabilitätsprobe (RAC) für klinische Zwecke wirklich brauchbar zur Abgrenzung von Lebercirrhosen und Myelomen erweist, wurde am klinischen Krankengut der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Würzburg eine große Anzahl derartiger RAC-Versuche durchgeführt.

Da die sehr ungenau anmutende Abschätzung der Niederschlagshöhe einerseits und des Trübungsgrades der überstehenden Flüssigkeit andererseits zu unsicheren Bewertungen zu führen schien, wurde versucht, die Niederschlagshöhe nach dem Zentrifugieren zu messen und die Trübung der Flüssigkeit photometrisch zu registrieren.

Zu diesem Zweck wurden vom Glasbläser enge dickwandige Zentrifugenröhrchen hergestellt mit einem inneren Durchmesser von 8 mm und einem ähnlich den Kafkaröhrchen exakt flachen Boden mit rechtwinkligen Ecken. Die Ansätze wurden nach 30 Min. Stehen 5 Min. lang bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert und die Niederschlagshöhe gemessen. Die Höhe der Niederschlagsäule betrug bei Normalpersonen (20 Personen) 8 — 12 mm.

Die überstehende Flüssigkeit wurde in 0,5 cm-Küvetten im Elko II der Fa. Zeiss bei S 72 gegen H_2O gemessen. Hier betrug bei den 20 Normalpersonen die abgelesene Extinktion zwischen 0,01 und 0,065.

Um nun diese 2 variablen Faktoren (zunehmende Trübung bei abnehmender Niederschlagshöhe) in Beziehung zu setzen und daraus mit einer einzigen Zahl eine Größe zu erhalten, die zwischen den einzelnen pathologischen Graden gut unterscheiden läßt, wurde folgender Faktor gebildet:

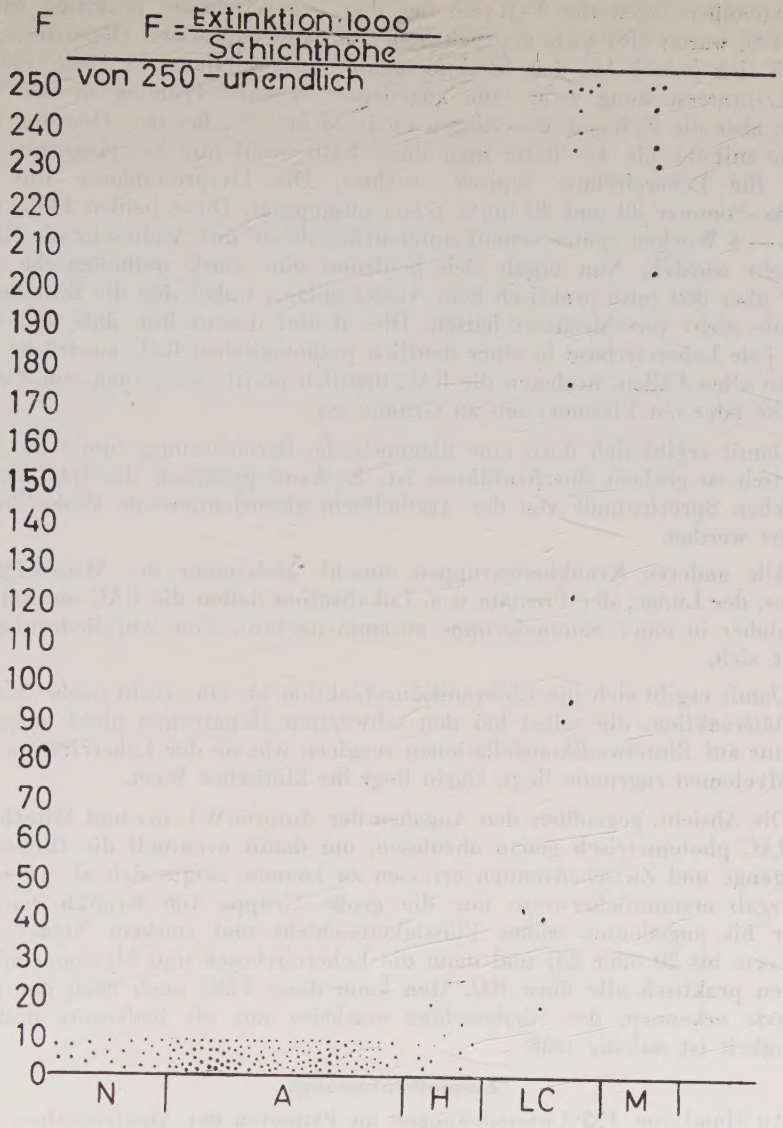
F = Extinktion · 1000 : Niederschlaghöhe (in mm)

Für die 20 Normalpersonen ergab sich ein Bereich des Faktors von 0,5 — 10; darüber lagen die pathologischen Werte, die bis zum Unendlichen reichen können, wenn sich bei einer Trübung der Reaktionsflüssigkeit praktisch überhaupt kein Bodensatz ergab.

Nach diesem System wurden nun wahllos 175 Patienten untersucht; aus dem Trübungswert und der Niederschlagshöhe wurde nach obiger Formel der jeweilige Faktor F gebildet.

In nachstehender Übersicht sind die Werte für F eingezeichnet, wobei alle Werte über 250 nicht weiter differenziert eingetragen wurden.

N = Normalpersonen (10 ♂; 10 ♀)
A = Verschiedenste Krankheiten (Carcinome, Ulcus ventr. und duodeni, Diabetes, Polyarthritis, Cardiale Dekompensationen, Hyperthyreosen, Hypertonien, Vegetative Dystonien, chron. Nephritiden, chron. Hepatopathien, Cholecystopathien etc.)
H = Hepatitiden mit Bilirubinwerten von 6 — 22 mg %
Lc = Lebercirrhosen
M = Myelome ($2\,\alpha_2$ $3\,\gamma$- und $1\,\beta$-Meylom)



Diskussion der Ergebnisse

Diese Befunde bestätigen in weitem Maße die Angaben von Wieme und Mitarbeitern, daß praktisch nur Lebercirrhosen und Myelome pathologische Werte ergeben. Bei dem hier mitgeteilten Krankengut befanden sich unter den Hepatitiden Fälle mit Bilirubinwerten über 20 mg %, stärkster Dysproteinämie mit Mancke-Sommer bis zu 20 mg % und Thymoltest +++, erhöhtem Fe-Wert, Cholesterinestersturz etc. und trotzdem blieben die RAC-Reaktionen praktisch normal. Es fanden sich wohl bei manchen schweren Ikterusfällen etwas größere Trübungen als bei Normalfällen, aber die Niederschläge waren kaum vermindert, sodaß die errechneten F-Werte 20 — 25 nicht überstiegen;

demgegenüber lagen die F-Werte bei den Lebercirrhosen praktisch immer über 100, waren also ganz deutlich höher als die schwersten Hepatitiden. Es fanden sich jedoch bei den 13 untersuchten Lebercirrhosen 2 Fälle, die bei der Erstuntersuchung zwar eine angedeutet erhöhte Trübung in der RAC gaben, aber die F-Werte überstiegen nicht 35 und 50. Bei der Ablesung nach Wieme mit 0+ bis 4+ hätte man diese Fälle wohl mit 3+ eingestuft und nicht für Lebercirrhose typisch erachtet. Die Dysproteinämie war mit Mancke-Sommer 30 und 40 mg% schon ausgeprägt. Diese beiden Fälle wurden 3 — 4 Wochen später erneut untersucht, als sie mit Ascites in die Klinik gebracht wurden. Nun ergab sich beidemal eine stark pathologische RAC mit F über 300 (also praktisch kein Niederschlag), wobei sich die Bluteiweißbefunde nicht verschlechtert hatten. Dies deutet darauf hin, daß sich wohl nicht jede Lebercirrhose in einer deutlich pathologischen RAC ausdrückt, daß aber in allen Fällen, in denen die RAC deutlich positiv war, auch eine Lebercirrhose oder ein Plasmocytom zu Grunde lag.

Damit ergibt sich doch eine diagnostische Bereicherung, zumal die RAC technisch so einfach durchzuführen ist. Es kann praktisch die RAC in der ärztlichen Sprechstunde von der Arzthelferin als orientierende Probe durchgeführt werden.

Alle anderen Krankheitsgruppen einschl. Malignome des Magen-Darmtraktes, der Lunge, der Prostata u. a. Lokalisation ließen die RAC normal und sind daher in einer Sammelgruppe zusammengefaßt. Eine Aufgliederung erübrigt sich.

Damit ergibt sich die Chloranilsäurereaktion als eine recht grobe Serumlabilitätsreaktion, die selbst bei den schwersten Hepatitiden nicht anspricht und nur auf Bluteiweißkonstellationen reagiert, wie sie der Lebercirrhose und den Myelomen zugrunde liegt. Darin liegt ihr klinischer Wert.

Die Absicht, gegenüber den Angaben der Autoren Wieme und Mitarbeiter die RAC photometrisch genau abzulesen, um damit eventuell die fließenden Übergänge und Zwischenstadien erfassen zu können, zeigte sich als zwecklos. Sie ergab erstaunlicherweise nur die große Gruppe von Krankheiten mit klarer bis angedeutet trüber Flüssigkeitsschicht und starkem Niederschlag (F-Werte bis 20 oder 25) und dann die Lebercirrhosen und Myelome mit F-Werten praktisch alle über 100. Man kann diese Fälle auch nach der alten Methode erkennen, der Niederschlag erscheint nur als Bodensatz und die Flüssigkeit ist milchig trüb.

Zusammenfassung:

An Hand von 175 Untersuchungen an Patienten der Medizinischen Poliklinik wurde die Chloranilsäurereaktion überprüft, um ein Bild über die klinische Brauchbarkeit zu gewinnen. Dabei konnte die Erstmitteilung von Wieme, de Potter und Demeulenaere (1955) insofern vollauf bestätigt werden, als sich diese Serumlabilitätsprobe bei allen untersuchten Patienten mit den verschiedensten Krankheiten normal verhielt; nur Lebercirrhosen und Myelome zeigten eine pathologische Reaktion, d. h. es bildete sich nur ein ganz geringer oder gar kein Bodensatz, während die überstehende Lösung stark trüb war. Die Chloranilsäurereaktion ist keine Reaktion, um ein Frühstadium der Lebercirrhose zu erfassen, sondern wird oft erst in fortgeschrittenem Stadium pathologisch. Wertvoll ist, daß sich selbst schwerste Hepatitiden immer normal gegenüber der RAC verhalten und so

von der Lebercirrhose abzutrennen sind. Das Hauptanwendungsgebiet dürfte für die Diagnose der Myelome zu sehen sein. Die quantitative Auswertung ergab keinen nennenswerten Vorteil gegenüber der rein visuellen Abschätzung des Ergebnisses.

Literaturverzeichnis:

Wieme, R. J., De Potter, E. u. L. Demeulenaere: Acta Gastro-Enterologica Belgica 3, 234 (1955)
(Clinique Médicale de l'Univ. de Gand)

Herrn Professor Dr. Franke danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Dr. Dr. Ruppert danke ich für die freundliche Beratung bei auftretenden technischen Schwierigkeiten.

Lebenslauf

Ich, Heinrich Winz, bin am 7. 6. 1925 in Würzburg geboren. Nachdem ich meiner Volksschulpflicht nachgekommen war, besuchte ich die Oberrealschule. Im März 1943 erhielt ich in Stuttgart das Zeugnis der Reife. Anschließend wurde ich Soldat. Nach mehrmaliger Verwundung kam ich 1945, hundertprozent kriegsbeschädigt, in amerikanische Gefangenschaft.

Im Frühjahr 1947 begann ich an der Universität Würzburg mein medizinisches Studium. Ich beendete es in Würzburg am 12. Mai 1953 mit dem erfolgreich bestandenen Staatsexamen.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Heinrich Winz